Aus der medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. W. Frey

Die medikamentöse Beeinflussung der durch Hypophysenhinterlappen-Extrakte ausgelösten Myocard-Ischaemie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae

der

Universität Bern

vorgelegt von

Hans Rudolf Bloch

Solothurn

Bern 1940

Buchdruckerei Lüdin AG. Liestal

Aus der medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. W. Frey

Die medikamentöse Beeinflussung der durch Hypophysenhinterlappen-Extrakte ausgelösten Myocard-Ischaemie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medicinae

der

Universität Bern

vorgelegt von

Hans Rudolf Bloch

Solothurn

Bern 1940

Buchdruckerei Lüdin AG. Liestal

Auf Antrag des Herrn Professor Dr. W. Frey von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 24. Januar 1940.

Der Dekan der med. Fakultät:

Prof. J. Klaesi.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

DISPOSITION

I. **Einleitung**

II. **Versuche**

A. Methodik der Versuche

B. Ausführung der Versuche

a) *Vorversuche*

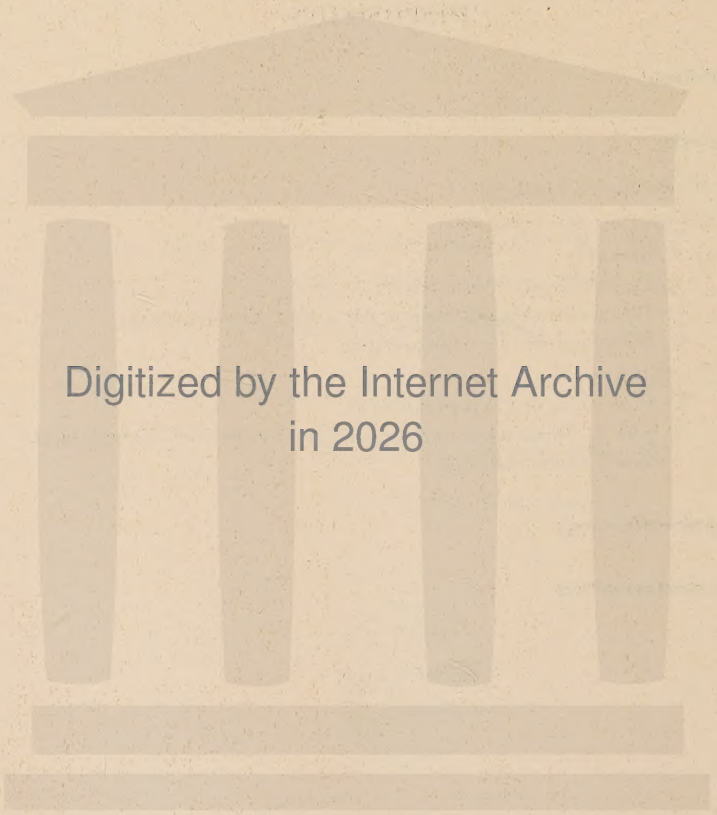
1. Protokolle der Vorversuche
2. Diskussion der Ergebnisse der ersten Versuchsreihe
3. Histologische Untersuchungen

b) *Hauptversuche*

1. Protokolle der Hauptversuche
2. und 3. Diskussion der Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe und hist. Untersuchungen

III. **Zusammenfassung**

IV. **Literaturverzeichnis**


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547625_0065

Die medikamentöse Beeinflussung der durch Hypophysenhinterlappen-Extrakte ausgelösten Myocard-Ischaemie

I. EINLEITUNG

Die Frage des Auslösungsmechanismus der für die Coronarinsuffizienz typischen elektrocardiographischen Zeichen ist heute noch offen. Das Erscheinungsbild der *Angina pectoris* ist in den prinzipiellen Zügen seiner Grundursachen noch umstritten. Man begreift unter dem Ausdruck „Angina pectoris" — der kein Krankheitsbild sui generis, sondern ein Symptom umschreibt — einen von starkem Angst- und Beklemmungsgefühl begleiteten Schmerz, der nichts mit Atemnot zu tun hat, und welcher, oft durch körperliche Anstrengungen ausgelöst, seinen Ausgang von der Sternalgegend nimmt und von hier in die linke Schulter und die Innenfläche des linken Armes ausstrahlt. In den Umfang der Definition gehört auch, wie schon der erste Autor, der den Namen „Angina pectoris" prägte, *Heberden*, erwähnt, die Neigung zu plötzlichem Tod im Anfall. Unter dem Bild der Angina pectoris vereinigt man alle vom Herzen und vom Anfang der Aorta ausgehenden nervösen Reizerscheinungen. Welches die Pathogenese des *Schmerzes* der Angina pectoris — zu deren Auftreten indurative Schädigungen (Arteriosklerose), bakteriell-toxische (Arteriitiden verschiedener Aetiologie), endocrine und vegetativ nervöse Schädigungen disponieren — ist, bleibt bis heute eine umstrittene Frage.

Eine Reihe von Autoren legt dem Zustandekommen des Schmerzanfalles eine *Myocardischaemie* zu Grunde (*Rothberger*, *Hochrein*, *Scherf*, *Keefer* u. a.), diese ist aber im Anfall schwer nachzuweisen.

Die Schmerzentstehung bei allen Formen der Angina pectoris ist nach *Scherf* „letzten Endes" in der Minderdurchblutung des Herzmuskels zu suchen, wobei der Autor die Frage offen lässt, ob die Anoxaemie des Muskels allein oder die als ihre Folge auftretende Ansammlung von schädlichen Produkten im Herzen den Schmerzreiz darstellt. Dagegen ist zu bemerken, dass die Verhältnisse beim Herzmuskel wesentlich andere sind als beim quergestreiften Skelettmuskel. Eventuell könnte auch die ungenügende Durchblutung des betreffenden Gebietes durch chemische Reizung der Gefässwandnerven zu den Schmerzen beitragen (*Goldscheider*, zit. nach *Edens*). Diese Möglichkeit gibt auch *Scherf* zu.

Die amerikanischen Autoren (*Keefer*, *Resnik* u. a.) vertreten die Ansicht von der Anoxaemie des Herzmuskels als Ursache des anginösen Schmerzes mit aller Bestimmtheit, obschon zahlreiche Theorien (unter denen diejenigen des Coronarspasmus, der Aortalgie, der Coronararteriendehnung, der Myocarderschöpfung genannt seien) existieren. Dabei sei der Schmerz weitgehend von der Ermüdung bei Arbeitsleistung abhängig. In den gewöhnlichen Fällen ist die Anoxaemie relativ, d. h. die Sauerstoffzufuhr reicht aus für die Ruhe, nicht aber für die Bedürfnisse bei einer Anstrengung. Beim akuten Coronarverschluss ist die Anoxaemie absolut, und die Sauerstoffzufuhr ist auch für die Ruhe unzureichend. Dabei tritt bei unadaequater Sauerstoffversorgung zum sich arbeitend kontrahierenden Muskel als erste Dekompensationserscheinung der Schmerz auf.

Demgegenüber wird oft, und vor allem von *Pal*, *Wenckebach* und *Frey* die Auffassung, dass die anginösen Beschwerden bei Angina pectoris, wie bei Aortalgie, durch *Dehnung der Coronararterien*, bzw. der Aorta, verursacht seien, wesentlich besser als die ischaemische Genese begründet. Die nervöse Versorgung der Aorta wie des Coronarsystems ist nachgewiesen. Experimentell hat

man durch Ueberdehnung der arteriellen Gefässe den anginösen Schmerz hervorgerufen. Dass dabei sklerotische Gefässe die Entstehung der Bedingungen erleichtern, ist evident. In der Pathogenese des anginösen Schmerzes ist der Faktor der Gefäss-Dehnung sicher massgebend.

Die Coronararterien sollen unter dem verengernden Einfluss des Nervus vagus stehen. Ein *Coronarspasmus*, durch Vagusreiz bedingt, könnte also noch pathogenetisch für das Zustandekommen der Angina pectoris in Betracht fallen. Schon *Heberden* fasste die Angina pectoris als spastisches Leiden auf. Indessen erscheinen die physiologischen Grundlagen für die Annahme eines konstringierenden Vagusreizes gegenüber den Coronargefässen noch keineswegs gesichert.

Nach den experimentell gewonnenen Erfahrungen scheint bis heute als unmittelbare Ursache für das Zustandekommen des aortalcoronariellen Schmerzanfalles eine mangelhafte Dehnungsfähigkeit der Coronararterien am ehesten in Frage zu kommen *(Frey)*.

Mangelhafte Blutzufuhr zum Herzen führt häufig zu *Myocardschädigungen*.

Für Myocardschwäche sprechen die (linksseitig häufigere) Dilatation des Herzens, die Abschwächung des 1. Mitraltones, ein protodiastolischer Galopprhythmus, ein Pulsus inaequalis, sowie die Ergebnisse der in letzter Zeit sehr häufig zur Diagnose beigezogenen Elektrocardiographie.

Durch den Vergleich der elektrocardiographischen Ergebnisse während den klinisch einwandfrei festgestellten Anfällen von Angina pectoris hat man klare objektive Beweise des Anfalles erhalten. Diese Tatsache hat verschiedenen Forschern ermöglicht, auch im Tierversuch mittels der Elektrocardiographie von einer *experimentellen Angina pectoris* oder Stenocardie zu sprechen.

So haben verschiedene amerikanische Autoren, in Deutschland *Goldenberg* und *Rothberger*, nach intracardialer Verabreichung des vasokonstriktorisch wirkenden Pitressins, typische Ekg-Veränderungen beobachten können, die mit denjenigen der Angina pectoris sich überdecken.

Die Verff. untersuchten die Begleiterscheinungen eines durch Pitressin erzeugten Coronararterienkrampfes beim Hund, nachdem bereits durch *Bodo*, *Häusler*, *Pick* und vor allem *Rössler* die coronarkonstringierende Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes exakt nachgewiesen worden war. Dabei wurde, da durch frühere Untersucher *(Gruber)* eine Beeinflussung der Pituitrinwirkung durch die Narkose beobachtet worden war, am nicht narkotisierten Tier gearbeitet.

Die Ergebnisse der Versuche von *Goldenberg* und *Rothberger* sind folgende:

1. Die Pituitrininjektion führt zu einer Blutdrucksteigerung, die bald tief abfällt, um dann neuerdings anzusteigen. Die Blutdrucksenkung musste, da Pitressin auch die peripheren Gefässe verengt, auf eine durch den Coronarkrampf bedingte plötzliche Herzinsuffizienz zurückgeführt werden. Sie begann dabei unter dem Ekg-Bild des hochpositiven oder diphasischen „Erstickungs-T". Nur in einem Teil der Versuche (45%) entsprach dann das Ekg beim Wiederanstieg des Blutdruckes wieder demjenigen vor der Injektion, d. h. war Restitution erfolgt; im andern Teil blieb die Ischaemie bestehen.

2. Die Frage der Frequenzänderung nach Pitressininjektion wurde von den Verff. nicht weiter verfolgt.

3. Leitungsstörungen traten in den Versuchen überhaupt nicht, Alternans und Extrasystolen erst im Stadium des zweiten Druckanstieges auf. Kein Versuch endete durch Kammerflimmern (im Gegensatz zu den Erfahrungen von *Rössler*, der es bei hochgradiger Coronarkonstriktion öfters beobachtete). Den Grund dafür, dass bei der experimentell erzeugten Myocardischaemie Leitungsstörungen fehlen, erblicken die Verff. darin, dass die Arbeitsmuskulatur lange vor dem spezifischen Muskelsystem, das ein geringeres Sauerstoffbedürfnis hat, versagt, dass also die Dauer des Coronarverschlusses nie lang genug anhält, um zu einer Beeinträchtigung der Erregungsleitung zu führen.

Das Ekg, das zur objektiv graphischen Beweisführung der Versuche herangezogen wurde, zeigte eine hochgradige Ischaemie des

Herzmuskels an, die pathogenetisch nur durch Verengerung des Kranzgefässgebietes erklärt werden konnte, da der periphere arterielle Druck nicht absank.

Eine direkte Wirkung des Pitressins auf den Herzmuskel konnte durch Experimente am ausgeschnittenen „Vorhofstreifen" widerlegt werden.

Was die Form des Elektrocardiogrammes anbetrifft, das während des Coronarkrampfes aufgenommen wurde, so ist zu sagen, dass die charakteristischen Veränderungen sich vor allem auf die Nachschwankung beziehen. Die Anfangsschwankung weist atypisches Tiefertreten von Q, Höherwerden von R, Schwinden des S in Abl. III auf. Das Zwischenstück, normalerweise isoelektrisch aus der Initialschwankung hervorgehend, zeigte beim Einsetzen der Coronarverengerung hohen Abgang von R. T stieg im allgemeinen stärker und steiler an. Das Hineinrücken von T in die Hauptschwankung schien den Veränderungen im Ekg nach Coronararterienligatur zu ähneln. Dieses sog. „Erstickungs"-T ging, wie oben erwähnt, in 45% der Versuche in die frühere Form zurück, indem es zuerst kleiner, diphasisch und spitzer wurde, dann direkt von R isoelektrisch abzweigte. Für die andern Fälle ist die Frage, ob Ermüdung durch den abgelaufenen Coronarkrampf oder aber ein Fortdauern der Coronarkonstriktion — gewissermassen ein prolongiertes Abklingen der Pitressinwirkung — zu der Persistenz der elektrocardiographischen Veränderungen führen, nicht sicher zu entscheiden.

Die amerikanischen Autoren legten ihren Beobachtungen drei verschiedene Versuchsanordnungen zu Grunde *(Gruber* und *Kountz)*. Sie erprobten nämlich die Wirkung des Hypophysenhinterlappen-Extraktes bei intravenöser Injektion am unversehrten Tier, bei der Durchströmung des isolierten Herzens mit einer den Extrakt enthaltenden Lösung, und endlich, nach der Excision von Stücken der Kranzadern, bei deren isolierter Aussetzung in Pituitrinlösungen verschiedener Konzentration. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Pitressin vasokonstringierend auf die Kranzarterien wirkt.

In einer weitern Versuchsreihe (am nicht anaesthesierten Hund) zeigten dieselben Autoren, dass die durch Pitressin hervorgerufenen Veränderungen in der Herzschlagfolge (nämlich: kurzdauernde Verlangsamung des Herzschlages — kurzdauernde Beschleunigung — länger dauernde Verlangsamung) von typischen elektrocardiographischen Kurven begleitet sind, welche sich in Wechsel des Reizursprungsortes, sino-auriculärer und auriculo-ventriculärer Leitungszeitverlängerung, Extrasystolen, hohen T-Wellen, hohem Abgang der T-Zacke von R, und Bigeminie äussern. Im Gegensatz zu *Goldenberg* und *Rothberger* entscheiden die Verff. nicht, ob der Einfluss des Pitressins auf das Myocard direkt durch Angreifen an den Herzmuskelfasern, oder aber infolge der – in der ersten Versuchsreihe bewiesenen — Vasokonstriktion der Coronararterien zur Herzmuskelasphyxie führt. Alle die beschriebenen Ekg-Äusserungen sind als Ausdruck der Myocardischaemie zu werten.

Neulich hat auch *G. Bickel* die Wirkung von Pitressin und Tonephin am Herzen bestätigt.

Ausgehend von der Erkenntnis, dass das Pitressin (Hypophysenhinterlappen-Extrakt) im Tierversuch regelmässig eine schwere Myocardischaemie mit deren typischen Zeichen im Ekg verursacht, haben wir auf Anregung von Professor *W. Frey* in der Medizinischen Klinik der Universität Bern versucht, dem Entstehungsmechanismus dieser Veränderungen etwas näher zu kommen, indem in systematischen Versuchen die Durchblutungsverhältnisse des Myocards unter der Pitressinwirkung studiert wurden. — In weitern Versuchen wurde an der durch Pitressin erzeugten hochgradigen Ischaemie des Herzmuskels die Wirkung verschiedener, zur Behandlung der Angina pectoris empfohlener Arzneimittel erprobt.

II. VERSUCHE

A. Methodik der Versuche

Als *Versuchstiere* dienten normale, gut entwickelte Meerschweinchen. — Als Apparat verwendeten wir den *Spannungselektrocardiographen* von Hellige (Freiburg i. Br.), wobei als Elektroden Injek-

tionskanülen mit eingelöteten, isolierten Drähten Anwendung fanden, die subcutan am narkotisierten und gespannten Tier eingestochen wurden.

Die *Hypophysenhinterlappen-Extrakte* (Pitressin oder Tonephin) wurden intravenös und intracardial injiziert, und zwar in der Dosis von 10- -20 Einheiten; z. T. unverdünnt, z. T. mit physiologischer Kochsalzlösung 1:1 oder 1:2 verdünnt. — Die in den Versuchen angewandten *Arzneimittel*, deren therapeutischer Einfluss auf die Pitressinwirkung studiert werden sollte, wurden subcutan, intravenös, intracardial verabreicht.

Zum genauen Studium der Myocarddurchblutung unter dem Pitressineffekt wurde das Herz in Formalin fixiert, und das Capillarnetz des Coronarsystems durch *Färbung* der in den Capillaren enthaltenen Erythrocyten nach der *Benzidinmethode von Sjöstrand* dargestellt. Die Färbung wurde in folgender Weise ausgeführt:

Die Herzpräparate wurden 12—24 Stunden in 20% neutralem Formalin fixiert und hierauf mit dem Mikrotom geschnitten. Die eigentliche Färbung beruht auf dem gleichen Prinzip wie die bekannte Benzidinreaktion auf Haemoglobin. Sie gründet sich auf die katalysierende Eigenschaft des Hgb und seine Fähigkeit, bei Oxydation in eine farbige Verbindung überzugehen. Das geschnittene Organ wurde in eine konz. Lösung folgender Zusammensetzung gebracht: 0.8 g Benzidin, aufgelöst in 20 ccm 95% Alkohol; 4 ccm 30% H_2O_2 gemischt mit 40 ccm 70% Alkohol. Diese beiden Lösungen wurden gemischt. Die Färbung muss genau beobachtet werden, da nur so lange gefärbt werden darf, bis die Schnitte dunkelbraun zu werden beginnen. Kristalle dürfen auf den Präparaten nicht ausfallen. 5 bis 10 Minuten pflegen zu genügen. — Die Blutkörperchen nehmen bei der Färbung eine mehr minder dunkelbraune Farbe an, während das Gewebe oft grünlich-blau erscheint. Eine Gewebskontrastfärbung kann durch saures Haematoxylin erfolgen. — Die Montierung erfolgt in üblicher Weise über Alkohol und Benzol in Kanadabalsam. Es hat sich uns gezeigt, dass die Farblösung am besten neu bereitet wird, wenn sie länger als 24 Stunden stehen gelassen wurde.

Mit dieser *Sjöstrand*'schen Methode konnten wir in den Versuchen brauchbare Vergleichswerte für die Blutmengen in den feinen Gefässen und Capillaren des Herzmuskels bei verschiedenen Zirkulationszuständen erhalten.

B. Ausführung der Versuche

a) Vorversuche

Zuerst wurde an einer Reihe Vorversuchen die Pitressinwirkung allein bei intravenöser und intracardialer Anwendungsform und in verschiedener Konzentration ausprobiert.

Zuerst geben wir hier die Protokolle dieser ersten Versuchsreihe (Vorversuche). Es wurde das Ekg vor der Injektion und die Kurven sofort nach der Injektion, 2, 4, 6, 8 usw. Minuten nach der Injektion aufgenommen, wobei die einzelnen Versuche zwischen 30 Minuten und 24—36 Stunden dauerten.

1. Protokolle der Vorversuche

Versuch 1: Injektion von 10 E. Tonephin intracardial (i.c.).
Sofort nach der Injektion Hochsteigen des S-T-Stückes in der II. Ableitung, Spitzwerden von T, das 8 Minuten nach der Injektion fast die Höhe der R-Zacke erreicht.
Exitus nach 12 Minuten unter zunehmender Verlängerung der auriculo-ventriculären Überleitungszeit.

Versuch 3: 10 E. Tonephin i.c.
2 Minuten nach der Injektion Senkung der S-T-Strecke, die vorher isoelektrisch war, und Ansteigen mit einer Knickung zu der zuerst noch positiven T-Zacke. Diese wird später (nach 10 Minuten) isoelektrisch.
Exitus nach 13 Minuten in komplettem Block.

Versuch 7: 10 E. Pitressin i.c.
Man sieht im Ekg sofort eintretenden, hohen Abgang des Zwischenstückes (ZSt) in Ableitung I, tiefes T in II und III. Nach 12 Min. Abklingen der Pitressinwirkung: in Abl. I tritt das negative spitze, typische Coronar-T auf, in Abl. II und III geht das ZSt. hoch (Veränderungen wie beim alten Infarkt der Vorderwand oder Spitze der linken Kammer).

Versuch 9: Die intravenöse (i.v.) Injektion von 10 E. Pitressin führt zu Atemstillstand. Erholung nach 10 Minuten künstlicher Atmung.
Die i.v. Injektion von 20 E. Pitressin in die freigelegte linke Vena axillaris ist von keinen Veränderungen im Ekg gefolgt. Die i.c. Applikation führt sofort zum tiefen Abgang von S-T in II. Nach 18 Minuten bildet sich eine tiefe Coronarzacke (T) in Abl. I aus.

Versuch 10: Die i.v. Injektion von 20 E. Pitressin führt zu Rhythmusstörungen (Bigeminie vom Linkstypus) und Überleitungsverzögerung.
Nach i.c. Injektion (30 Minuten nach der i.v. vorgenommenen) bildet sich eine tief negative, coronare T-Zacke in Ableitung III aus.

Versuch 11: Die i.v. Injektion von 10 E. Pitressin hat eine kurz dauernde Senkung der S-T Strecke in Abl. II und III zur Folge. Nach 6 Minuten tritt wieder völlige Restitution ein. Keine Ausbildung einer chronischen Veränderung.

Versuch 18: Nach der i.c. Injektion von 10 E. Pitressin tritt eine sofortige Hochziehung des Zwischenstückes in Abl. I auf. Daneben ist eine Bigeminie feststellbar. Exitus nach 6 Minuten an komplettem Block.

Versuch 19: In der I. und II. Abl. erfolgt sogleich nach der i.c. Injektion von 10 E. Pitressin hoher Abgang der S-T-Strecke, der in Abl. III weniger manifest ist.
Dieser Effekt ist nach 10 Minuten sehr deutlich, wird allmählich wieder geringer und nach 30 Minuten ist bereits eine Q-Zacke und ein Coronal-T in I sichtbar.

Diese Protokolle lassen sich beliebig vermehren.

2. Diskussion der Ergebnisse der ersten Versuchsreihe

Aus dieser ersten Reihe von Versuchen geht hervor, dass durch Injektion von Hypophysenhinterlappen-Extrakten (Tonephin, Pitressin) sehr rasch die Erscheinungen arterieller Ischaemie am Meerschweinchenherzen hervorgerufen werden können. Im Elektrocardiogramm des Meerschweinchens lassen sich die Zeichen der hochgradigen Störung der Herzdurchblutung auf gleiche Weise feststellen, wie dies am menschlichen Herzen geschieht. Pitressin führt zu denselben elektrocardiographischen Erscheinungen, wie sie die Coronarinsuffizienz beim Menschen zur Folge hat (Myocardinfarkt).

Man findet je nach der Injektionsstelle und der Art der Injektion verschiedene Bilder. Die allgemeine Wirkung des Pitressins,

wie sie von *Bickel* in der „Praxis" beschrieben wurde, kann bestätigt werden. Man findet demzufolge:

1. ein Konstriktion der Coronararterien, mit „arrêt de la circulation sanguine".
2. Veränderungen im Ekg („complexes atypiques").

Als Folgen der Coronararterienverengerung treten auf:

1. Reizleitungsstörungen, bis zum a-v-Block.
2. Myocardschäden (RT-Komplex), entsprechend der klinischen Myocardischaemie.

Bickel spricht von „Annäherung" des Typus des Elektrocardiogrammes der Meerschweinchen nach Pitressininjektion an denjenigen von Menschen mit Myocardinfarkt, oder demjenigen nach der Ligatur der Coronararterien. Es ergeben sich 2 Typen:

a) „*Spitzentyp*" („Type de pointe"), entsprechend einer Ischaemie der Herzspitze, bei Verschluss des Ramus desc. der linken Coronararterie,

b) „*Hinterwandtyp*" („Type de la face postérieure") entsprechend einer Okklusion der rechten Kranzader (sehr viel seltener vorkommend).

Die Ergebnisse von *Bickel* variieren stark von Tier zu Tier. Die Veränderungen im Ekg können nach seinen Erfahrungen schon nach einer Stunde verschwunden sein, oder aber bis 24 Stunden nach der Injektion persistieren. Seine Untersuchungen führen zu den Schlussfolgerungen für die klinischen Verhältnisse: Es sollen Hypophysenpräparate bei Anaemie, Hyperthyreoidismus und Kranzadererkrankungen in der Therapie vermieden werden.

Bei *unsern* Versuchen traten im Gegensatz zu *Bickel* die Veränderungen im Ekg bei i.c. Applikation des Pitressins immer unmittelbar nach der Injektion auf. Ferner fanden wir nicht bloss eine „Annäherung" des elektrocardiographischen Bildes bei den Versuchen am Meerschweinchen an dasjenige beim coronarkranken Menschen, sondern eine eindeutige Übereinstimmung der Veränderungen im Ablauf der beiden Ekge. Tatsächlich konnten wir allerdings diese Parallele meist auch nur bei i.c. Anwendungsweise des Pitressins feststellen.

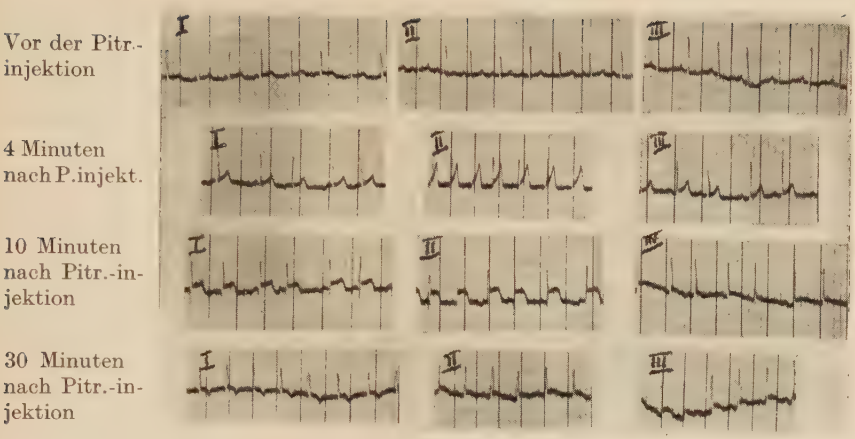


Abb. 1. Pitressineffekt im Ekg

Sinngemäss können demnach die Versuche 3, 7, 9, 11, 18 dem „Spitzentyp", die Versuche 1 und 10 dem „Hinterwandtyp" beigerechnet werden.

Als *Besonderheiten* im Ekg sahen wir einmal eine Bigeminie den Myocardischaemie-Zeichen vorausgehen. Als Rhythmusstörungen ergaben sich in der Mehrzahl der Fälle Extrasystolen.

Der akute Effekt des Pitressins (der bei intracardialer Applikation rascher als bei intravenöser auftrat) geht allmählich, sicher aber nach spätestens 5 Stunden, in einen chronischen Zustand über. Dessen Ausbildung setzt im Ekg die gleichen Veränderungen wie der sog. „alte Infarkt" beim Menschen.

Dieser chronische Zustand wird durch neue Injektion von Pitressin in keiner Weise verändert.

3. Neben dieser, die Wirkungsweise des Hypophysenhinterlappen-Extraktes zur Wahrnehmung bringenden Methode der Elektrocardiographie, konnte jene durch genaue *histologische Untersuchungen* der Herzen der behandelten Versuchstiere bewiesen werden.

Wir fanden bei unseren Versuchen, parallelgehend mit der Entwicklung des coronaren T, regelmässig eine deutliche, generalisierte

Myocardischaemie im histologischen Schnitt, feststellbar am Leerwerden der Capillaren des Herzmuskels, und dazu vereinzelte kleine Capillarblutungen. Die Pitressinwirkung äussert sich in den kleinsten Gefässen. Das Myocard erscheint fast völlig blutleer. Zu bemerken ist, dass sich bald aber neue Wege für die Myocarddurchblutung öffnen: meist Nebenbahnen, die vikariierend die Blutdurchströmung des Myocards auf sich nehmen. Die arterio-sinusoidalen Gefässe und die Venae Thebesii erscheinen stark gefüllt, ein Umstand, der auch von *Kutschera* am Menschen bei der Angina pectoris beobachtet worden ist. — Wenn das Ekg später das typische Bild des alten Infarktes zeigt, beginnen erst die Capillaren sich wieder zu füllen. Es geschieht dies in unregelmässiger Weise. Der Blut-

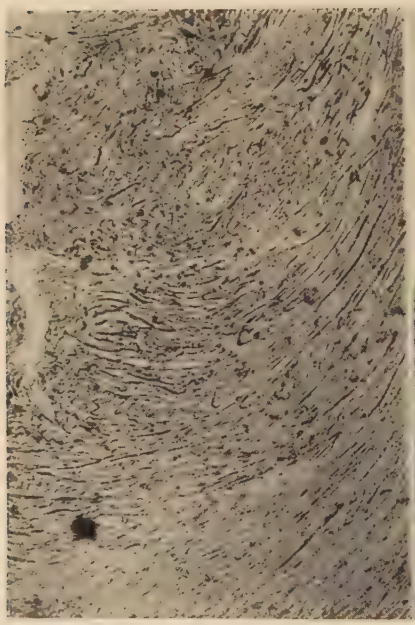


Abb. 2. Vollständige Ischaemie des Myocards nach Pitressininjektion

Abb. 3. Arterio-sinusoidale Gefässe und Capillarblutungen nach Pitressininjektion

druck wird, wie in den Versuchen von *Goldenberg* und *Rothberger* gezeigt wurde, in dieser Periode wieder normal. Zuweilen aber ist die Pitressinwirkung so stark, dass in wenigen Minuten Exitus an Herzstillstand erfolgt.

b) Hauptversuche

Nachdem die Pitressinwirkung elektrocardiographisch und histologisch genau festgestellt worden war, gingen wir über zum Studium der Wirkung derjenigen Medikamente, die für die Bekämpfung der Angina pectoris häufig angewendet werden.

In dieser *zweiten Versuchsreihe* haben wir also das regelmässige Vorkommen von elektrocardiographischen und zirkulatorischen Störungen infolge der Pitressininjektion dazu benutzt, um im Tierversuch die Wirkung einiger, zur Behandlung der Angina pectoris empfohlener, Medikamente auf die Myocardischaemie zu studieren. Dabei war die Methodik dieser Versuche die gleiche wie bei der ersten Reihe.

Als Medikamente wurden verwandt: Strophantin, Lacarnol, Amylnitrit, Nitroglycerin, Euphyllin, hypertonische Traubenzuckerlösung, Vitamin B_1 und B_2. Als physikalische Massnahme erprobten wir die Wirkung der Kurzwellendiathermie.

Aus Herzmuskel, Skelettmuskel, Leber und Bauchspeicheldrüse wurden seinerzeit *Organextrakte* in die Therapie der Kreislaufstörungen eingeführt, die als „Lacarnol", „Padutin", „Eutonon" usw. zuerst allgemein anerkannt, heute bereits wieder umstritten, in der Behandlung verwendet werden. Ob es berechtigt ist, von Kreislauf-„Hormonen" zu sprechen, ist eine Streitfrage. Die wirksame Substanz in den Extrakten ist noch nicht festgestellt.

Im Lacarnol, von dem allein man die genaue chemische Zusammensetzung kennt, scheint der wirksame Bestandteil die Adenosinphosphorsäure zu sein, ein Stoff also, der zur Gruppe des Co-Enzyms der Atmung zu rechnen ist (Co-Zymase-Charakter) *(Brugsch-Horsters-Rothmann)*. Zum Teil allerdings nur liess sich von diesen Autoren der Nachweis erbringen, dass den Organextrakten Cozy-

masecharakter zuzusprechen ist. Sie verlangen aber eine genaue Eichung der Organextraktpräparate auf Adenylsäure und Cozymasegehalt durch die herstellenden Fabrikanten.

Über die ersten klinischen Erfahrungen mit Lacarnol berichtete *Fahrenkamp*, der seine therapeutische Wirkung bei Angina pectoris klinisch und auch im Elektrocardiogramm feststellte. Seither haben sich sehr zahlreiche Autoren mit der experimentellen und klinischen Untersuchung des Präparates beschäftigt.

Verschiedene Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Lacarnol am isolierten Herzen eine Steigerung der Coronardurchblutung um ein Mehrfaches der Grunddurchblutung verursacht; daneben findet man eine Pulsverlangsamung (therapeutisch angewandt bei Tachycardieen, Vorhofflimmern, — *Rothmann*) und eine Erregungs- oder Reizleitungshemmung. Die Fähigkeit der Erweiterung der Coronargefässe kommt auch dem Kallikrein und dem Eutonon zu. *Krayer* bezweifelt allerdings insofern die Wirkung der therapeutisch angewandten Extrakte (die dem im Tierversuch erzielten Effekt entsprechen sollte), als die klinisch verordneten Dosen im Vergleich mit den im Experiment wirksamen meist gering sind. *Van den Velden* bestätigt den Ruf *Krayers* nach „Vorsicht" im Gebrauch von Kreislaufhormon-Präparaten und bezeichnet sie als „durchaus nicht unersetzlich". *Scherf* sah nie einen Nutzen von der Anwendung dieser Stoffe im klinischen Gebrauch. *Krayer* erblickt den Grund darin, dass einerseits die Präparate inkonstant an den wirksamen Bestandteilen sind, andererseits ihr Indikationsgebiet zu wenig scharf umrissen ist.

Unmittelbare Herzmuskelwirkung kommt den Extrakten nicht zu.

1. Protokolle der Hauptversuche

Versuch 4: Intracardiale Injektion von 10 Einheiten Tonephin + 0,00025 *Strophantin.*

Sofort nach der Injektion erfolgt der hohe Abgang der S-T-Strecke in Abl. I. In Abl. III negatives T. (akuter Spitzen„typ", entsprechend einer Ischaemie in der Vorderwand und Spitze der linken

Kammer). Zunehmende Störung der Erregungsausbreitung in der Kammer (Verbreiterung der ASch.) und Einsetzen einer Extrasystolie. Totale Dissociation. Exitus.

Es fällt auf, dass das *Hochsteigen von S-T* in diesem Ekg *nicht so ausgeprägt* ist wie in den früher angeführten Versuchen, bei denen Tonephin ohne Cardiacum gegeben worden war.

Versuch 6: 10 E. Pitressin + 0,00025 *Strophantin* i.c.

Erst 9 Minuten nach der Injektion findet sich die typische Veränderung des ZSt: hoher Abgang der S-T-Strecke von R in Abl. II und III (Hinterwandischaemie der lk. Kammer).

Nach 28 Min. wird in Abl. I ein negatives Coronar-T sichtbar (entsprechend der Veränderung, die ein „alter" Infarkt am menschlichen Herzen hervorbringt).

Bei diesem Versuch ist zu beachten, dass die Pitressinwirkung bei Beimischung von Strophantin verzögert eintrat.

Versuch 13: 10 E. Pitressin i.c.

Sofort nach der Injektion deutlicher Linkseffekt (Hebung des ZSt in Abl. I). Die Veränderung dauert an, worauf 6 Minuten nach der Pitressininjektion 1 ccm *Lacarnol* i. v. verabreicht wird. *Schon während der Injektion* starke Verkleinerung des Hauptstückes mit Senkung des vorher stark elevierten S-T. Nach 20 Min. bildet sich in Abl. II und III eine Coronarzacke aus.

Versuch 14: 10 E. Pitressin i.c.

Sofort erscheinen die bekannten Ischaemiezeichen: hoher Abgang des ZSt in Abl. I (Linkseffekt, „Type de la pointe").

1 ccm *Lacarnol* 6 Minuten nach der Pitressin-Injektion bringt die Veränderungen zum *Verschwinden*. Es verhindert aber die Ausbildung der negativen T-Zacke in Abl. II und III (nach 4½ Stunden) nicht.

Versuch 15: 10 Einheiten Pitressin i.c.

Sofortiger Eintritt der typischen „Type- de pointe"-Veränderungen im Ekg.

Lacarnol, 12 Minuten später, i.v. in der Menge von 0,5 ccm gegeben, führt *sofort* zur *Senkung der S-T-Strecke* auf Normalhöhe.

Nun neuerliche Injektion von Pitressin: keine Veränderungen.

Es bilden sich im Verlauf von 6 Stunden die „chronischen" Veränderungen. Auf diese hat Lacarnol nur eine ganz geringe und kurzdauernde Wirkung.

Versuch 17: Nach 10 E. Pitressin i.c. injiziert entsteht sofort der „Spitzentyp" des Ekg. 8 Minuten nach der Injektion wird während 5 Minuten *Amylnitrit* zur Inhalation gebracht. Das Ekg verändert sich nicht.

Versuch 18: Bei durch 10 E. Pitressin hervorgerufenen akuten Vorderwandischaemie-Zeichen wird 1 ccm 0,5% *Nitroglycerin* i.v. verabreicht.

Sofort nach der Injektion kurzdauernde Bigeminie. 12 Minuten später Rückkehr des erhöhten ZSt auf die isoelektrische Linie. Nach 3 Stunden Ausbildung der tiefen T-Zacke in Abl. I.

Versuch 26: Nach Injektion von 10 E. Pitressin sofortiger schöner Linkseffekt. 10 Minuten später Injektion von 1 ccm 0,5% *Nitroglycerinlösung* i.v. Kammerflimmern. Exitus 2 Min. nach der Injektion.

Versuch 27: Nach 10 E. Pitressin i.c. deutliche Linkswirkung. 4 Minuten nachher Injektion von 1 ccm 0,5% *Nitroglycerin* i.v.
Sinusarhythmie sofort nach der Injektion. Darauf Abnahme der Ischaemiezeichen (Senkung der vorher stark gehobenen S-T-Strecke in I, Rückkehr auf die isoelektrische Linie). Nach 6 Minuten neuerdings Auftreten von Arhythmie. Totale Dissociation. Exitus.

Versuch 30: 10 E. Pitressin i.c. verabreicht führen zu hohem Abgang des ZSt in Abl. I.
Sofort nach der Injektion von (6 Minuten nach der Pitressin-Injektion gegebenem) *Euphyllin* (1 ccm i.v.) Auftreten eines Verzweigungsblockes. 9 Minuten später Exitus ohne Veränderung der Ischaemiezeichen.

Versuch 31: Nach 10 E. Pitressin i.c. kurzdauernde Extrasystolie, darauf Veränderungen entsprechend einer Vorderwandischaemie der linken Kammer. Das 10 Minuten später verabreichte *Euphyllin* (1 ccm i.v.) hat keine elektrocardiographischen Veränderungen zur Folge. Eine 2. Injektion bleibt ebenfalls ohne Folgen.
5 Stunden später stellen sich die Zeichen der chronischen Ischaemie ein (tiefes Coronar-T in Abl. I). Die Zeit des Auftretens dieser Veränderungen ist die gleiche wie nach Lacarnol (vgl. Versuch 14).

Versuch 32: Linksseitiger Vorderwandeffekt.
6 Minuten nach der Injektion des Pitressins wird i.v. 1 ccm 20% *Traubenzuckerlösung* verabfolgt. Das vorher stark gehobene S-T in I (und II) wird flacher, ohne aber zur isoelektrischen Linie zurückzukehren. 12 Minuten später Exitus an Kammerflimmern.

Versuch 34: Deutlicher Vorderwandeffekt des Pitressins (10 E. i.c.) nach 6 Minuten. Sofortige Injektion von 0,5 ccm 20% *Traubenzuckerlösung* senkt, i.v. gegeben, das hochgezogene ZSt etwas. Durch eine wiederholte Injektion nach 12 Minuten lässt sich die Wirkung nicht steigern. Nach 4 Stunden Ausbildung einer tief negativen spitzen T-Zacke in II und III.

Versuch 35: Nach der Injektion von 10 E. Pitressin entsteht ein deutlicher Linkseffekt.
Darauf *Diathermie* (6 m KW, 20 V., 2,5 J.) während 5 Minuten, mehrmals in Pausen von 10 Minuten.

Es sind keine Veränderungen im Ekg feststellbar. Nach 3 Stunden Ausbildung von Veränderungen wie beim alten Infarkt.

Versuch 40: Injektion von 10 E. Pitressin i.c.
Vorderwandischaemie-Zeichen im Ekg. i.v. Injektion von *Vitamin* B_1: keine Veränderung im Ekg. Ischaemieeffekt unverändert nach 30 Minuten.

Versuch 41: Die durch Pitressin hervorgerufenen Myocardischaemiezeichen werden durch i.v. Injektion von *Vitamin* B_1 *und* B_2 nicht verändert.

Versuch 42: Injektion i.v. von *Vitamin* B_1 *und* B_2. Keine Veränderungen im Ekg. Anschliessend Injektion von 10 E. Pitressin i.c. Der durch diese Injektion ausgelöste Ischaemie-Effekt zeigt ein weniger ausgesprochenes Hochgehen der S-T-Strecke in Abl. I (Vorderwandischaemie) als gewöhnlich. 10 Minuten später Rückkehr des gehobenen ZSt zur isoelektrischen Linie. 30 Minuten später ist das Ekg zur Norm zurückgekehrt.

Versuch 43: Injektion von *Vitamin* B_2 i.v. Ekg bleibt unverändert.
Nach 3 Stunden 10 E. Pitressin i.c. Akuter Vorderwandeffekt: die Hebung des ZSt ist kleiner als normal (Abl. I), die neg. T-Zacke in II und III flacher.
Rückkehr zur Norm schon nach 10 Minuten.

Versuch 44: i.v. Injektion von *Vitamin* B_1 *und* B_2.
Nach 3 Stunden Injektion i.c. von 10 E. Tonephin. Hochziehen des ZSt in Abl. II und III, tiefer Abgang in I zeigen die frische Ischaemie an der Hinterwand des linken Ventrikels an.
10 Minuten später Rückkehr der gehobenen S-T-Strecke zur isoelektrischen Linie. 30 Minuten später: Die Form des Ausgangs-Ekg (vor dem Versuch) ist wieder erreicht.

2. u. 3. Diskussion der Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe und histologische Untersuchung

Es ergab sich in dieser zweiten Versuchsreihe, dass das *Lacarnol* oft in auffallend rascher Zeit die elektrocardiographischen Veränderungen weitgehend bessert, ja sogar beseitigt, die durch die Hypophysenhinterlappenextrakte experimentell ausgelöst wurden. Dabei kann die Wirkungsdauer oft lang (1—3 Stunden) sein, im allgemeinen aber sieht man, wenn manchmal auch in abgeschwächter Form, die Zeichen des „alten Infarktes" wieder auftreten. Das Lacarnol scheint dabei nicht nur auf die Coronararterien dilatierend zu wirken, sondern auch auf die Capillaren, indem sich im Capillar-

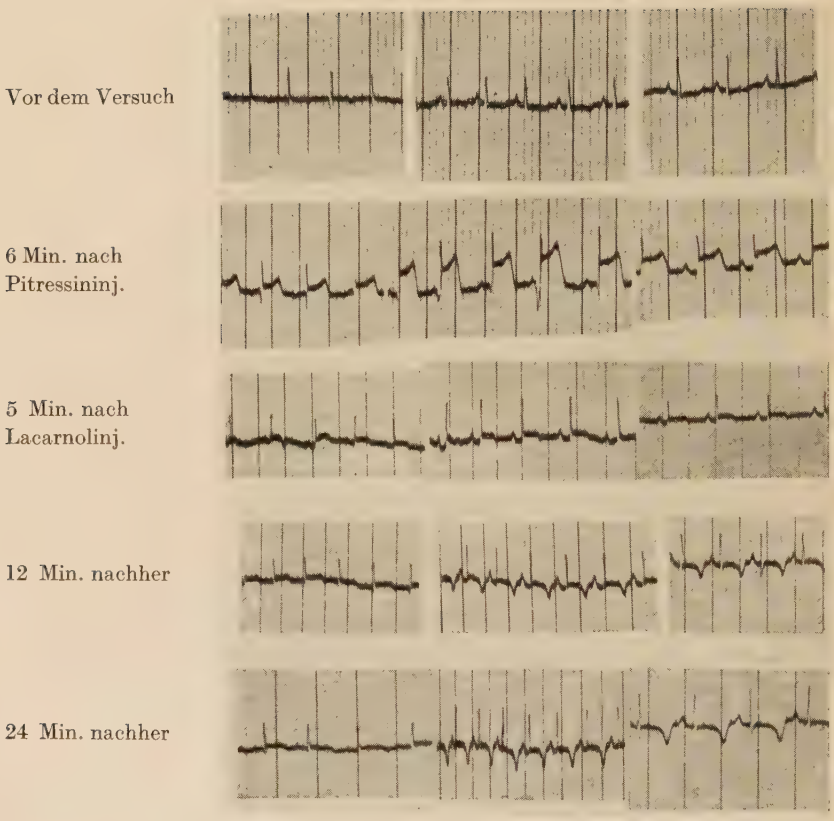


Abb. 4. Der Lacarnoleffekt im Ekg

netz Anastomosen öffnen, und auch die Vv. Thebesii, sowie zahlreiche periphere Nebenbahnen zwischen den Capillarmaschen an der Wiederherstellung des innern Kreislaufes teilhaben. Mittels dieser Collateral- und Kurzschlussbahnen des Capillarnetzes wird die Myocardversorgung in kurzer Zeit wieder hergestellt. Dabei überdauert die Pitressinwirkung den Lacarnoleffekt.

Neben dieser Seite der Pitressinwirkung beobachtet man eine

histologisch nachweisbare Schädigung der mittleren Myocardschicht, wie man sie auch bei andern Fällen von langdauernder Myocardischaemie beobachten kann. Man sieht dann im Elektrocardiogramm das Bild des alten Infarktes wieder.

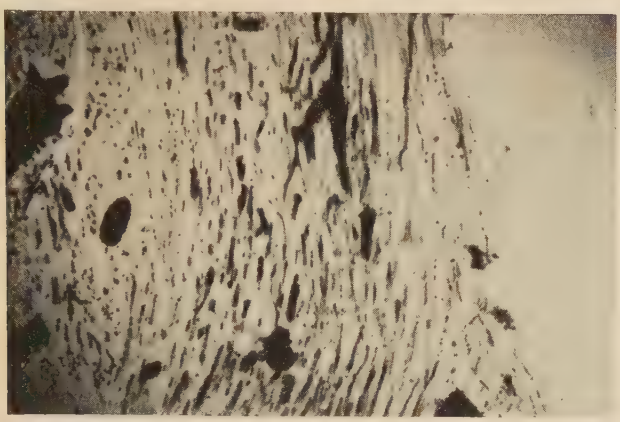


Abb. 5. Auftreten von Collateral- und Kurzschlussbahnen und Wiedereröffnung von Capillaren nach der Lacarnolinjektion bei Myocardischaemie durch Pitressin

Beim *Euphyllin* und den *Theobrominpräparaten* ist eine Wirkung hauptsächlich auf die grösseren Gefässe zu beobachten, während die Capillaren unverändert blutleer bleiben. Die typischen Coronarzeichen gehen hier nicht zurück, was wiederum als Beweis dafür angesehen werden kann, dass die charakteristischen Veränderungen des Ekg der Ischaemie des Capillarnetzes zugeschrieben werden müssen.

Hypertonische Zuckerlösung und *Nitroglycerin* bewirken eine leichte Besserung der Durchblutungsverhältnisse im Myocardcapillarnetz. Diese manifestiert sich auch in einer Besserung des Ekg. — *Hassenkamp* hat diese Wirkung bewiesen. Er führt die gute therapeutische Wirkung des Traubenzuckers darauf zurück, dass die hypertonische Lösung auf die verengten Kranzgefässe spasmolytischen Einfluss hat.

Die Versuche, durch Pitressin erzeugte Myocardischaemie durch *KW-Diathermie* zu beeinflussen, fielen negativ aus.

Unter der Annahme, dass die elektrocardiographischen Coronarstenosezeichen pathogenetisch auf die periphere Asphyxie des Myocards zurückzuführen sind, und dass ihre Dauer von der Funktion des Capillarnetzes abhängt, haben wir die ekg Veränderungen des Pitressineffektes bei dem Zusatz für den Zellchemismus und die Oxydationsprozesse im Muskel wirksamer Substanzen studiert. — Das *Vitamin* B_1, wichtiger Bestandteil der Carboxylase, dessen Mangel die bekannten Schädigungen am Herzmuskel verursacht (Beriberiherz), und das *Vitamin* B_2, wesentlicher Faktor des gelben Atmungsfermentes von *Warburg*, schienen für die Erprobung dieser Veränderungen besonders geeignet. Die Angaben von *Brugsch*, *Horsters* und *Rothmann*, die dem *Lacarnol* einen Cozymasecharakter zuschreiben und deshalb dieses Präparat in die Gruppe der Coenzyme der Atmung rechnen, waren dabei von besonderem Interesse.

Unsere Versuche haben gezeigt, dass sowohl *Vitamin* B_1 wie *Vitamin* B_2, intravenös injiziert, nicht im Stande sind, die Pitressin-

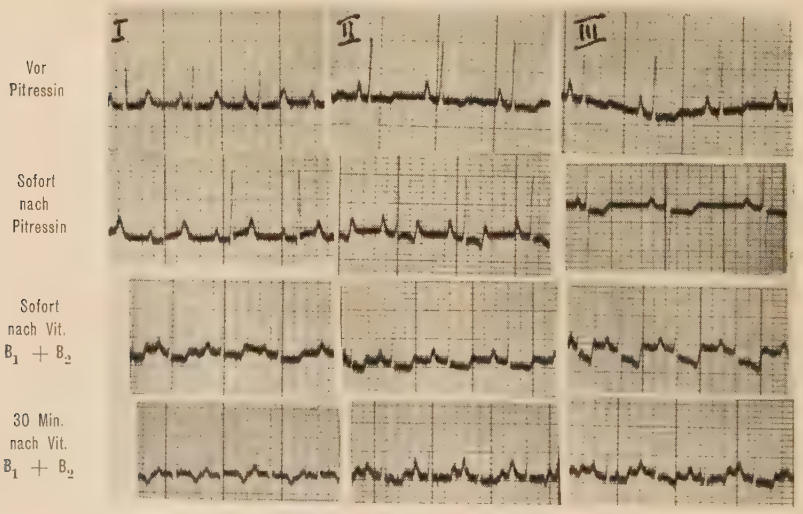


Abb. 6. Vitaminwirkung nach Pitressininjektion

wirkung zu beeinflussen. Das wurde sowohl elektrocardiographisch wie histologisch festgestellt. Wurde aber B_1 oder B_2 oder beide zusammen i.v. injiziert, bevor Pitressin verabreicht worden war, so war das Auftreten der Coronarverschluss-Zeichen oft nur flüchtig und weniger ausgeprägt.

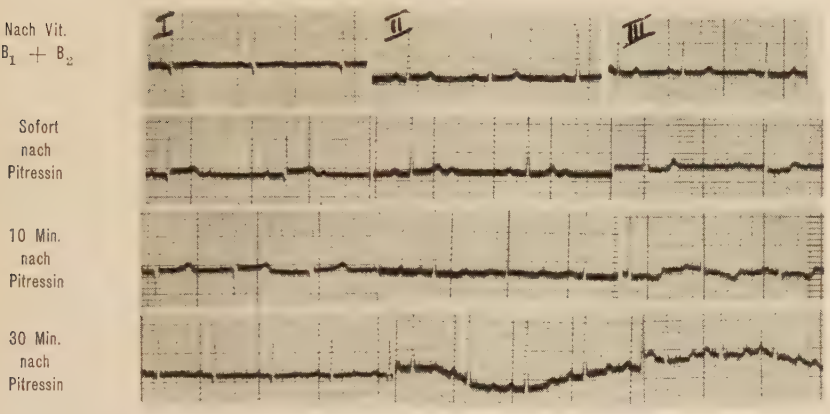


Abb. 7. Abgeschwächte Wirkung des Pitressins nach Vorbehandlung mit Vitamin $B_1 + B_2$

Dabei ist die Vitaminwirkung auf die Ekg-Zeichen vom Zeitintervall zwischen Vitaminverabreichung und Pitressininjektion abhängig. Stets lag die günstige Wirkung des Vitamins in einer Zeitspanne zwischen 5 bis 40 Minuten vor der Pitressinverabreichung. — Ob diese Intervalle die Voraussetzung für die Verankerung der Vitamine am Myocard, oder ob sie direkt zur Bindung beider Co-Fermente an Phosphorsäure und Eiweiss zur Bildung von Carboxylase und gelbem Ferment notwendig sind, ist nicht zu sagen. Interessant ist aber die Tatsache, dass trotz den geringen Veränderungen im Ekg die Ischaemie verhältnismässig stark ausgeprägt ist.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Die Frage des Entstehungsmechanismus der *Angina pectoris* ist heute noch nicht genügend geklärt. Sie ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern hauptsächlich auch von praktisch-klinischer Bedeutung. Wir legen auf die elektrocardiographischen Veränderungen der Stenocardie besonderen Wert, da wir heute aus den graphischen Befunden einen Einblick in die komplexe Pathogenese dieser Erscheinung zu gewinnen suchen.

Ausgehend von der Tatsache dass die i.c. Verabreichung von Hypophsyenhinterlappen-Extrakten am Meerschweinchen zu deutlichen Veränderungen im Ekg führt, welche denjenigen bei der menschlichen Stenocardie ähnlich sind, haben wir auf Veranlassung von Herrn Professor *W. Frey* im Elektrocardiogramm und im histologischen Schnitt die zirkulatorischen Veränderungen studiert, die sich im Myocard nach Pitressininjektion einstellen.

Dabei konnten wir bei Versuchen am Meerschweinchen Folgendes feststellen:

Den *typischen elektrocardiographischen Veränderungen*, die sich am häufigsten unter dem Bilde des hohen Abganges des Zwischenstückes, einer negativen Coronarzacke und eines später sich entwickelnden, oft aber fehlenden spitz-negativen Q äussern, entspricht im *histologischen Bild* eine völlige Ischaemie des Myocards, die oft von kleinen Capillarblutungen begleitet sein kann. Diese Ischaemie bleibt aber bei den nicht tödlich verlaufenden Fällen nicht sehr lange bestehen, da sich allmählich neue Wege für die Myocarddurchblutung öffnen. Diese manifestieren sich hauptsächlich in Form von Nebenbahnen und arteriosinusoidalen Gefässen, wodurch die Herzmuskelzirkulation aufrechterhalten wird. — Später kann schliesslich eine normale Durchblutung des Coronarnetzes auftreten.

Das charakteristische Ekg-Bild nach Pitressindarreichung ist daher hauptsächlich der Blutleere des Capillarnetzes zuzuschreiben. Die Versuche würden daher, wenn der ekge Pitressineffekt mit dem bekannten Ekg-Bild der Stenocardie verglichen werden darf, für die

Myocardischaemie als auslösenden Faktor der elektrocardiographischen Zeichen der Stenocardie sprechen.

Nach diesen ersten Feststellungen verwandten wir den Pitressineffekt am Meerschweinchen, der regelmässig vorkommt, und seine Manifestation im Ekg als Test für die Prüfung der therapeutischen Wirkung einiger Medikamente auf die Myocardischaemie. In dieser 2. Reihe von Versuchen verfolgten wir die ekgen und histologischen Erscheinungen, die sich am ischaemischen Myocard nach vorhergehender i.c. Pitressininjektion einstellten, wenn entsprechende vasodilatatorische Mittel i.v. sofort danach verabreicht wurden.

Wir verwendeten dabei *Lacarnol*, *hypertonische Zuckerlösung*, *Euphyllin*, *Nitroglycerin*, *Vitamin* B_1 *und* B_2. Dabei konnten wir mit grosser Regelmässigkeit beobachten, dass die i.v. Injektion von *Lacarnol* imstande ist, die schweren elektrocardiographischen Ischaemiezeichen am Herzen in kurzer Zeit zu verringern, ja sogar zum Verschwinden zu bringen. Konzentrierte *Traubenzuckerlösung* und *Nitrite* haben eine geringere, aber doch noch relativ günstige Wirkung, während das *Euphyllin*, das auf grössere Gefässe vasodilatierend wirkt, die Ekg-Merkmale der Pitressinischaemie nicht zu ändern vermag. Dem *Vitamin* B_1 *und* B_2 und dem Lactoflavin, als den Bestandteilen wichtiger Oxydations- und Stoffwechselvorgänge, scheint bei vorheriger Darreichung eine abschwächende, ja sogar hemmende Wirkung auf den Asphyxieeffekt des Pitressins auf das Myocard eigen zu sein.

Herrn Prof. *W. Frey*, Direktor der medizinischen Klinik, Bern, bin ich für die Überlassung des Themas, Herrn Prof. *A. Vannotti*, Lausanne, ehem. Oberarzt der medizinischen Klinik, Bern, für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche zu grossem Dank verpflichtet.

IV. LITERATUR-VERZEICHNIS

Bauer, Th. der Gegenw., 1931, 11, 509.

Bickel, Praxis, 1937, 20.

Bodo, J. of Physiology, 1928, 64, 365.

Brugsch M., *Horsters H.*, *Rothmann H.*, Med. Klinik, 1931, 38, 1378.

Buchholz B., Deutsche med. Wschr. 1931, 5.

Fahrenkamp K., Med. Klinik, 1929, 9.

Fahrenkamp K., Ärztl. Rundsch., 1931, 1.

Frey W., Herz- und Gefässkrankheiten, Springer, 1936.

Frey W. Helv. Med. Acta, 1937, 4.

Goldenberg M. und *Rothberger C. J.*, Zeitschrift f. d. ges. exp. Med., 1931, 76.

Gruber Ch. M. und *Kountz W. B.*, J. of Pharmacology, 1930, 39, 435 und 1930, 40, 253; 1929, 36, 155.

Haberlandt, Med. Klinik, 1930, 9 und 17; Münch. med. Wschr. 1930, 25.

Häusler, J. of Physiology, 1929, 68, 324.

Keefer Ch. S. und *Resnik W. H.*, Arch. of int. med., 1928, 41, 769.

Krayer O., Deutsche med. Wschr. 1932, 1, 123.

Krayer O., *Rein H.*, *Edens E.*, *Morawitz P.*, *Kutschera-Aichbergen H.*, *Hochrein M.*, *Frank E.*, *Roemheld L.*, *Heubner W.*, *Goldenberg M.*, Verh. d. dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1931, 43.

Pal, Wien. Arch. inn. Med., 1926, 6, 153.

Rössler, Arch. f. exp. Path. 1930, 1, 153. Wien. klin. Wschr. 1933, 10,309.

Scherf D., Klinik und Therapie der Herzkrankheiten, Springer, Wien 1938.

Velden, von den, R., Deutsche med. Wsche. 1932, 1, 125.